

**CENTROS PARA EL CONTROL Y la PREVENCIÓN
DE ENFERMEDADES**



ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD



***La prevención de los defectos del tubo neural con
ácido fólico***

Revisión de los CDC por:

Juan Acuña, M.D., MSc(c)

Oficial del EIS, División de Defectos Congénitos y Genética Pediátrica,
CDC.

Profesor de Ginecología y Obstetricia, Epidemiología y Genética,
Universidad Nacional de Colombia

Paula Yoon, ScD, MPH

Epidemióloga, División de Defectos Congénitos y Genética Pediátrica, CDC.

J. David Erickson, DDS, PhD

Director Interino, División de Defectos Congénitos y Genética Pediátrica,
CDC.

Índice

I. Introducción	1
II. Defectos del tubo neural	1
A. Enfoque clínico	1
B. Diagnóstico de los defectos del tubo neural	2
C. Epidemiología	2
D. Los defectos del tubo neural en América Latina	3
E. Factores de riesgo de los defectos del tubo neural	4
III. Ácido fólico y defectos del tubo neural	4
A. Nutrición y fisiología	5
B. Mecanismos propuestos para la prevención de los defectos del tubo neural	5
C. Pruebas científicas de la prevención de los defectos del tubo neural mediante la administración de ácido fólico	6
D. Posología para la prevención de la aparición y la reaparición de defectos del tubo neural	7
E. Efectos preventivos del ácido fólico con respecto a otros defectos congénitos	8
IV. Intervenciones a nivel comunitario para aumentar la ingesta de folatos	8
A. Modificación del régimen alimentario	9
B. Administración de suplementos de ácido fólico	9
C. Enriquecimiento de alimentos	10
D. Medición del impacto de las intervenciones	11
V. Síntesis	12
REFERENCIAS	13

PRESENTACIÓN

Los Defectos del Tubo Neural (DTN) incluyen un gran número de malformaciones congénitas producidas cuando el tubo neural abierto, presente en las primeras etapas de desarrollo del embrión humano, no logra el cierre durante el primer mes de embarazo. Los DTN's son considerados como una de las formas más comunes de malformaciones congénitas, teniendo varios grados de incidencia dependiendo de condiciones genéticas y ambientales.

El ácido fólico juega un rol importante contra los DTN's. Varios estudios acusan que esta vitamina del complejo B tiene efectos protectores contra la recurrencia de los DTN's y que la deficiencia de folato está ligada a la aparición de los DTN's. En vista de esto, en 1992 la Agencia de Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos recomendó que todas las mujeres en edad fértil consuman por lo menos 0.4 mg (400 microgramos) de ácido fólico diariamente.

Para incrementar la conciencia social sobre el rol protector del ácido fólico contra los defectos del tubo neural, y trabajando en el marco de la promoción de la salud, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) a solicitud de la Organización Panamericana de Salud (OPS) elaboró el presente documento para ser diseminado en la Región de las Américas.

La OPS y el CDC tienen el agrado de hacer público este documento.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento tiene por objeto examinar lo que se conoce sobre la prevención de los defectos del tubo neural (DTN), mediante la administración de ácido fólico, e incluye una panorámica sobre la morfogénesis y la epidemiología de dichos defectos, las pruebas del vínculo entre éstos y el ácido fólico, los mecanismos propuestos para la prevención de los defectos con el ácido fólico y las alternativas que se dispone para aumentar el consumo de ácido fólico en las comunidades.

II. DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

A. Enfoque clínico

Desde casi todos los puntos de vista (fenotípico [1], epidemiológico [2], etiológico [3] y clínico [4, 5]) los defectos del tubo neural incluyen toda una gama de malformaciones congénitas [4, 5], y se producen cuando el tubo neural abierto, propio de las etapas incipientes del desarrollo del embrión humano, no se cierra. El cierre normal ocurre alrededor el 28.º día del desarrollo [1]. Dichos defectos pueden abarcar desde una abertura pequeña en el conducto vertebral posterior, que no presenta ninguna complicación, usualmente de carácter subclínico, hasta la falta de cierre de todo el tubo, que produce el tipo más grave de defecto, la craneorraquisquis. La gravedad de dichos defectos varía, lo cual hace que casi todos los casos sean únicos desde el punto de vista clínico [3].

Cerca de la mitad de los casos de defectos del tubo neural corresponden a anencefalia, es decir, la ausencia o desarrollo deficiente de una parte importante de la bóveda craneal. Los lactantes con anencefalia nacen muertos o viven muy poco. La otra mitad de los casos de defectos del tubo neural corresponde a los que se producen a lo largo de dicho tubo, yendo desde la parte superior del mismo (donde se desarrollan los huesos craneales, dando lugar a defectos como el encefalocele) hasta el conducto raquídeo (donde se produce la espina bífida, que puede asumir la forma de defectos leves que afectan a una vértebra, hasta espinas con aberturas muy grandes, con todos o casi todos los arcos vertebrales abiertos).

Si bien existe mucha información sobre la clasificación de los defectos del tubo neural y sus consecuencias clínicas, es poco lo que se sabe sobre las razones por las que dicho tubo no se cierra. De hecho, la mayoría de los genes de los que depende el desarrollo de las estructuras embrionarias humanas se desconoce, y esto también es cierto para lo que hace referencia al tubo neural.

B. Diagnóstico de los defectos del tubo neural

La aparición de espina bífida, por lo general, se traduce en un alto grado de deficiencia y discapacidad para la persona afectada. El defecto primario desencadena una secuencia de hechos anteriores al nacimiento que da como resultado una disminución grave del alcance normal de las funciones que dependen del sistema nervioso central. Incluso en los casos más leves, y con una reparación quirúrgica muy temprana del defecto primario, las discapacidades graves son de esperar [11].

Los defectos del tubo neural se pueden diagnosticar prenatalmente mediante ultrasonografía de alta resolución. Otras técnicas que se pueden utilizar para detectarlos incluyen el examen de alfa-fetoproteína sérica en la madre, los exámenes ultrasonográficos ordinarios y las mediciones de AFP amniótica cuando la amniocentesis se hace con otros fines [12,15,16,17].

La presencia en el suero materno o el líquido amniótico de niveles de alfa-fetoproteína superiores a los previstos puede ser indicio de un defecto fetal por abertura de alguna parte del cuerpo o de la piel. Al hacerse una amniocentesis se miden la acetilcolinesterasa y la AFP, y las alteraciones correspondientes pueden estar indicando, con muy buena probabilidad, que el feto padece un defecto del tubo neural. Cuando hay concentraciones elevadas de AFP o cuando un examen ultrasonográfico ordinario lleva a sospechar la presencia de defectos congénitos, se requiere una prueba con ultrasonografía de alta resolución para poder hacer un diagnóstico definitivo y específico de un defecto del tubo neural.

C. Epidemiología

Se considera que los defectos del tubo neural tienen una de las tasas de incidencia más elevadas de todas las malformaciones congénitas. Dichas tasas varían de una población a otra y también, según se descubrió, en función de factores geográficos, del tiempo y de ciertas características demográficas maternas. En los Estados Unidos, las tasas de incidencia notificadas oscilan entre 4 y 10 casos por 10.000 nacidos vivos [35]. Los investigadores en países como Irlanda, el Reino Unido, China, Hungría y México han notificado cifras superiores. A veces se llegó a informar de tasas de incluso 1% [36]. La diferencia entre las tasas notificadas puede deberse a una variación real entre distintas poblaciones, a diferencias en la metodología de vigilancia y a la repercusión del diagnóstico prenatal y las interrupciones voluntarias de los embarazos con fetos afectados por defectos del tubo neural (muchos sistemas de vigilancia de los defectos congénitos sólo determinan la existencia de defectos en los lactantes nacidos con vida).

En general, los defectos del tubo neural son esporádicos, rara vez consecuencia de anomalías cromosómicas o de rasgos familiares. Sin embargo, el peligro de que un segundo embarazo se vea afectado por la aparición de dichos defectos es más elevado que el riesgo poblacional o de primera aparición [37]. Los cálculos en cuanto

al peligro de reaparición oscilan entre 3% y 5%, según el nivel de riesgo de la población de que se trate [38, 74].

La anencefalia parece afectar más a menudo a las mujeres (razón mujer/varón de 2,3:1 para la anencefalia en personas blancas; Programa contra defectos congénitos, zona metropolitana de Atlanta, 1968-1996), mientras que las tasas de espina bífida son ligeramente más elevadas en la mujer. Algunos estudios han revelado una variación pequeña en razón del género cuando se tienen en cuenta la raza y la presencia de defectos conexos [18,39]. En los Estados Unidos, las tasas de defectos del tubo neural han sido tradicionalmente más bajas en los negros y más elevadas en los hispanos, en comparación con los blancos [40], mientras que en otros países se han notificado cifras mayores en algunos grupos de inmigrantes (que reflejan niveles equivalentes a los del país de origen) y en ciertos grupos, como sijs [41], galeses e irlandeses [42].

D. Los defectos del tubo neural en América Latina

La información sobre defectos del tubo neural en América Latina es escasa. No se dispone de registros de defectos congénitos basados en la población, pero existe un registro hospitalario, denominado Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), que comenzó en 1967. Este registro abarca hospitales distribuidos por todos los países sudamericanos y forma parte del Centro Internacional de Intercambio de Información sobre Sistemas de Vigilancia de los Defectos Congénitos. El registro cubre 215.000 nacimientos por año, cifra inferior al 1% de los nacimientos producidos en la región.

Asimismo, el Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Extremas (RYVEMCE) es un registro de índole hospitalaria que cubre cerca de 3,5% de los nacimientos producidos en México.

A continuación se indican las tasas de defectos del tubo neural que aparecen en el ECLAMC y el RYVEMCE que fueron publicados en el Informe de 1997 del Centro de Intercambio de Información, correspondientes a períodos de 5 años y al año más reciente para el que se dispone de datos completos [32]. Las tasas indican casos por 10.000 nacidos vivos.

Tasas del ECLAMC:

	1974-79	1980-84	1985-89	1990-94	1995
Anencefalia	3,47	6,73	6,29	7,18	7,63
Espina bífida	5,82	6,54	6,99	7,62	9,39
Encefalocele	1,26	2,28	1,53	2,16	1,55

Tasas del RYVEMCE:

	1974-79	1980-84	1985-89	1990-94	1995
Anencefalia	18,23	19,9		16,51	16,42
Espina bífida	14,78	18,7		17,00	8,94

Encefalocele 3,29 3,18 2,28 3,12

En Colombia, en 1993, un estudio basado en 10.000 nacidos vivos en un solo hospital reveló una tasa de defectos del tubo neural de 13 por 10.000 [43].

E. Factores de riesgo de los defectos del tubo neural

De investigaciones existentes se desprende que hay factores de riesgo tanto genéticos como ambientales relacionados con los defectos del tubo neural [17,18]. Desde el punto de vista genético, algunos de esos defectos se han relacionado con anomalías cromosómicas (por ejemplo, trisomía 18) y ciertos defectos monogénicos (por ejemplo, síndrome de Meckel-Gruber) [44].

Sin embargo, se cree que los tipos más comunes de defectos del tubo neural son de origen multifactorial, cosa que ocurre frente a una predisposición genética favorable a la malformación, cuyo desencadenante es un factor de riesgo ambiental. Hasta la fecha, los defectos del tubo neural se han vinculado con varios factores de riesgo, entre los que cabe mencionar los siguientes: 1) condición socioeconómica [45]; 2) plomo en el agua potable [46]; 3) gripe [47]; 4) exposición materna al calor [48]; 5) ocupación del padre [49]; 6) obesidad materna [50]; y 7) estado de nutrición de la madre [51]. Asimismo, se ha demostrado que un factor nutricional, el ácido fólico, tiene un papel preponderante en la aparición de defectos del tubo neural.

III. ÁCIDO FÓLICO Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

En los últimos años se han realizado numerosos estudios que ponen de relieve el efecto protector que tiene frente a la aparición de defectos del tubo neural el consumo de ácido fólico por parte de la madre.

La Dra. Lucy Wills describió por primera vez en 1930 al folato como un factor curativo de la anemia carencial en la mujer embarazada [52]. Desde entonces se ha acumulado una voluminosa información sobre los folatos (incluidos los compuestos de folato naturales y el ácido fólico sintético en las vitaminas y los alimentos enriquecidos) que los vincula con las malformaciones congénitas. Hace unos 30 años, los niveles de folato en las mujeres en edad reproductiva se convirtieron en un nuevo tema en la prevención de las malformaciones fetales y neonatales [10]. Partiendo de las investigaciones, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) calculan que si todas las mujeres en condiciones de quedar encintas consumieran diariamente 400 mg de ácido fólico, se podría prevenir de 50% a 70% del total de casos de espina bífida y anencefalia [6].

A. Nutrición y fisiología

El folato, vitamina del complejo B soluble en agua, se considera un nutriente esencial, lo que significa que los seres humanos no lo pueden sintetizar. Existen bacterias productoras del mismo en el intestino humano, pero las cantidades que logran sintetizar no alcanzan ni remotamente para satisfacer las necesidades diarias de folato [29]. La única fuente de folatos son los alimentos. Esas formas naturales comparten con el ácido fólico un anillo de pteridina, un ácido para amniobenzoico (PABA) y una “cola” de una a seis moléculas de ácido glutámico. Cuantas más moléculas de este ácido tiene la molécula de folato, menor es su biodisponibilidad. La mayoría de los folatos tienen varias moléculas de ácido glutámico, que deben ser convertidas a la forma de monoglutamato para poder ser absorbidas en el intestino. Como el ácido fólico sintético ya está en la forma de monoglutamato, resulta más biodisponible que las formas naturales. El folato en esta forma sufre una reducción de entre 20% y 30% por acción del calor y la cocción. Las formas naturales de folato también son susceptibles a la destrucción por cocción o por procesamiento, lo que reduce de hecho el nivel de folato ingerido con los alimentos [53].

Los folatos tienen dos efectos fisiológicos principales: son cofactor de las enzimas que sintetizan ADN y ARN, y se requieren para la conversión de la homocisteína en metionina [29]. Durante las primeras etapas de desarrollo fetal, la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas está en su apogeo, y por consiguiente las necesidades de folatos de la madre aumentan rápidamente en ese período. Cuando el folato resulta insuficiente, la producción de ácidos nucleicos se inhibe y las células no logran fabricar suficiente ADN para la mitosis. Además, la inhibición del ciclo de metilación se traduce en incapacidad para metilar proteínas, lípidos y mielina [54].

B. Mecanismos propuestos para la prevención de los defectos del tubo neural

El mecanismo subyacente por el cual el ácido fólico previene la aparición de defectos del tubo neural se desconoce. Una teoría al respecto es que la sensibilidad a dichos defectos no se debe principalmente a una carencia alimentaria de folato, sino a un error congénito del metabolismo de los folatos. Así, el feto puede tener un suministro reducido de dicha sustancia incluso si los niveles de folato de la madre parecen ser adecuados. Cuando el metabolismo del folato es anormal se produce una acumulación de homocisteína. A su vez, el metabolismo de homocisteína inadecuado puede producir alteraciones en cualquiera de las tres actividades enzimáticas indicadas a continuación: 1) sintasa de cistathión, 2) sintasa de metionina, o 3) 5,10 metileno tetrahidrofolato reductasa [54]. Varios estudios han examinado la relación entre esas enzimas y los defectos del tubo neural [63-72]. Los resultados correspondientes son prometedores y refuerzan la idea de que esos defectos obedecen a distintos factores y se deben a una susceptibilidad genética que puede ser desencadenada por varios factores de riesgo independientes.

Otra teoría, de aceptación menos generalizada, indica que el ácido fólico puede reducir la frecuencia de los casos de defectos del tubo neural al provocar en forma selectiva el aborto de los fetos afectados [33]. No se conoce explicación biológica para dicha teoría.

C. Pruebas científicas de la prevención de los defectos del tubo neural mediante la administración de ácido fólico

El interés científico en el ácido fólico empezó en 1964 cuando Hibbard publicó un documento en el que se reportó la vinculación entre ciertas malformaciones (que no eran defectos del tubo neural) y la carencia de folato [9]. El interés por el ácido fólico aumentó en el seno de la comunidad científica, pero apenas en 1976 Smithells logró establecer un nexo entre la carencia de folato (y de otras vitaminas) y la aparición de defectos del tubo neural [10]. En 1980, este científico publicó un estudio no aleatorizado de la administración de suplementos multivitamínicos a mujeres que anteriormente habían dado a luz a uno o varios bebés aquejados de defectos del tubo neural, y logró demostrar una tasa de reaparición de 5% en el grupo al que no se le había administrado esos suplementos, frente a una de 0,6% en el grupo que sí había recibido [75].

Laurence, uno de los investigadores más fecundos de los defectos del tubo neural, sugirió en 1980 que las mujeres con regímenes alimentarios adecuados acusarían tasas de reaparición más bajas de dichos defectos. En 1981 publicó un ensayo clínico que mostró una disminución de 60% (si bien con un gran intervalo de confianza, no significativo) en el riesgo de reaparición de defectos del tubo neural en mujeres que tomaron ácido fólico [11,12].

Durante los años ochenta se publicaron otros cuatro estudios (de observación) [6, 19, 20, 21], que reportaron los efectos protectores del empleo de suplementos de vitaminas con contenido de ácido fólico durante el período periconcepcional (que va desde por lo menos un mes antes de producirse el embarazo hasta el final del primer trimestre de gravidez). Todos los estudios revelaron un efecto protector frente a la reaparición de defectos del tubo neural en el grupo que ingirió ácido fólico, en comparación con el grupo testigo o no expuesto. Todos los resultados salvo uno [20] fueron significativos desde el punto de vista estadístico. La razón de este efecto nulo se desconoce, pero podría deberse a un muestreo pequeño, una subevaluación de casos o una clasificación errónea.

A principios de los años noventa se informó sobre otros dos estudios de observación, un estudio clínico no aleatorizado y dos ensayos clínicos aleatorizados [22, 23, 24, 25,2 6]. Todos ellos mostraron el efecto protector, que tienen con respecto a los defectos del tubo neural, la ingesta de folato y la administración de suplementos de ácido fólico entre los integrantes del grupo expuesto, comparado con los testigos. Todos los estudios menos uno fueron estadísticamente significativos.

En 1991, el CDC publicó una revisión de las evidencias de la prevención de la recurrencia de embarazos aquejados de defectos del tubo neural y recomendó la administración de 4 mg de ácido fólico para las mujeres que habían tenido un bebé o un feto con algún defecto del tubo neural [8]. Al año siguiente, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos publicó la recomendación de que todas las mujeres en condiciones de quedar embarazadas deberían consumir 0,4 mg (400 microgramos) diarios de ácido fólico [7].

Un cierto número de casos de defectos del tubo neural no podrá ser prevenido con la administración de ácido fólico [24, 27], lo cual resalta una vez más el carácter heterogéneo del problema. Más preocupante es la sugerencia de que algunos grupos étnicos pueden ser menos sensibles a los efectos protectores de ácido fólico. En un estudio publicado en 1995 se descubrió que la reducción de riesgos de defectos del tubo neural vinculada con el ácido fólico era menos pronunciada en los hispanos que en los blancos no hispanos o los negros [24]. Pero esos estudios aún no han sido replicados en otras partes.

D. Posología para la prevención de la aparición y la reaparición de defectos del tubo neural

Si bien la recomendación en cuanto al momento de la administración de ácido fólico para evitar defectos del tubo neural parece ser, en general, clara (entre 4 semanas antes de la concepción y el final del primer trimestre del embarazo), existe menos certeza en lo que hace a la dosis óptima de suplementos [29]. El ácido fólico se debe administrar antes del embarazo y durante las primeras semanas de gestación, hasta que culmine la etapa de cierre del tubo neural (cuarta semana de desarrollo).

Los elementos de prueba en cuanto a la dosificación de ácido fólico actualmente recomendada en los Estados Unidos provienen de la investigación del Consejo de Investigación Médica [25], el estudio no aleatorizado de Smithell [73] y estudios realizados por Werler [23] y Shaw [24]. El estudio del Consejo de Investigación Médica [25] comprobó que con una dosis diaria de 4 mg de ácido fólico solo (es decir, sin otras vitaminas) la reaparición de los defectos del tubo neural acusaba una reducción de 71%. En Europa, un ensayo clínico aleatorizado evaluó los efectos de 0,8 mg de ácido fólico contenidos en un suplemento multivitamínico diario, y se comprobó la ausencia de defectos del tubo neural en el grupo que tomaba dicho suplemento [26]. El ensayo no aleatorizado de Smithell descubrió un efecto protector de la administración de 0,36 mg diarios de ácido fólico contenidos en un suplemento multivitamínico, durante el período periconcepcional [10].

Un informe no publicado sobre los resultados de la evaluación de una intervención comunitaria no aleatorizada en dos regiones de China aporta mayores pruebas en respaldo de la recomendación de que las mujeres ingieran 400 ug de ácido fólico en forma diaria durante el período periconcepcional. El régimen de intervención correspondiente supuso la administración de comprimidos que contenían 400 ug de ácido fólico sintético, sin otras vitaminas. En la zona Norte, de intervención del

índice de defectos del tubo neural en los embarazos de mujeres que comenzaron a tomar suplementos de ácido fólico antes de quedar encintas fue de 10 por 10.000, frente a 48 por 10.000 en los embarazos de las que no tomaron los suplementos (reducción de 80%). En la zona Sur, la tasa de base de dichos defectos resultó ser mucho más baja que en el Norte. De hecho, en el Sur las mujeres que comenzaron a tomar suplementos de 400 ug de ácido fólico antes de quedar encintas tuvieron un riesgo del 40% más bajo de que si su embarazo se viera expuesto a defectos del tubo neural, en comparación con las que no tomaron los suplementos (6 por 10.000 frente a 10 por 10.000).

Desde 1992 el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos ha recomendado una dosis diaria de 0,4 mg de ácido fólico para prevenir la aparición de defectos del tubo neural. El CDC, en 1991, recomendó una dosis diaria de 0.4 mg de ácido fólico para prevenir la recurrencia de los defectos de tubo neural. Ese mismo año, el Instituto de Medicina (IOM) reafirmó la recomendación de 0,4 mg en su evaluación de las ingestas alimentarias de referencia [29].

E. Efectos preventivos del ácido fólico con respecto a otros defectos congénitos

Las pruebas obtenidas con las investigaciones realizadas hasta la fecha indican que a las mujeres embarazadas hay que administrarles suplementos de ácido fólico para prevenir la aparición de defectos del tubo neural. De investigaciones más recientes se desprende que el ácido fólico también puede llegar a prevenir otros defectos congénitos, como labio leporino y paladar hendido [55, 56, 57], deficiencias de las extremidades [58], defectos conotruncos [59] y anomalías de las vías urinarias [60]. Se requieren otras investigaciones para confirmar y aclarar el nexo entre el ácido fólico y estas otras anomalías congénitas. A su vez, estudios realizados recientemente en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares indican que la administración de suplementos de ácido fólico también puede reducir el riesgo de enfermedades coronarias en los ancianos [29].

IV. INTERVENCIONES A NIVEL COMUNITARIO PARA AUMENTAR LA INGESTA DE FOLATOS

A la hora de aumentar la ingesta de ácido fólico en el régimen alimentario de las mujeres embarazadas se plantean varios puntos. El primero, es muy difícil aumentar el consumo de folatos naturales en tal forma que se traduzca en niveles aceptables en las mujeres. Como ya se dijo, la biodisponibilidad del folato es baja [28] y se requieren cantidades muy grandes de alimentos ricos en folatos para aumentar sus niveles hasta el equivalente de 0,4 mg diarios de ácido fólico.

Segundo, el grupo destinatario debería ser el de las mujeres en el momento anterior al embarazo, para que tengan una concentración suficiente de folato antes y después de la concepción. Ahora bien, sería difícil dirigirse solamente a las mujeres que piensan quedar gestantes, porque muchos embarazos no son planificados. En los Estados Unidos la recomendación en cuanto a ácido fólico está dirigida a todas las mujeres que tienen posibilidades de quedar embarazadas.

Las estrategias principales para aumentar los niveles de folato en la mujer son la modificación del régimen alimentario, la administración de suplementos de ácido fólico y el enriquecimiento de alimentos. La eficacia correspondiente depende de muchos factores (por ejemplo, situación socioeconómica, infraestructura de servicios de salud, régimen alimentario, etc.), que varían según la población y el nivel cultural.

A. Modificación del régimen alimentario

La cantidad estimada de folato en el régimen alimentario de la mujer estadounidense asciende, en promedio, a 0,2 mg por día. Hay muchos alimentos ricos en folato (por ejemplo, frutas, hortalizas verdes y cereales), pero para aumentar el nivel de folato en los alimentos al equivalente de 0,4 mg de ácido fólico por día, las mujeres tendrían que aumentar sustancialmente su consumo de dichos alimentos, cosa que parece improbable. Al parecer, las mujeres apenas si pueden lograr un aumento ínfimo de sus niveles sanguíneos de folato partiendo de fuentes alimentarias [28]. Pese a que los esfuerzos dirigidos a aumentar el consumo de alimentos ricos en folato en distintas poblaciones no han tenido mucho éxito, a la mujer se la debe alentar a tener un buen régimen alimentario que incluya alimentos ricos en folato, a fin de que tenga un embarazo saludable.

B. Administración de suplementos de ácido fólico

Otra opción radica en complementar el régimen alimentario de la mujer con comprimidos de ácido fólico o con suplementos multivitamínicos que contengan niveles suficientes de ácido fólico. En principio, este método parece ser un medio más sencillo para aumentar los niveles sanguíneos de folato que el de modificar radicalmente los hábitos alimentarios. Sin embargo, los estudios sobre el consumo de vitaminas por parte de las mujeres indican que esos productos sólo son empleados en forma sistemática por el 30% de las mujeres de entre 18 y 45 años de edad [34]. Algunas mujeres, como las más jóvenes, de nivel cultural más bajo y de menores ingresos, son aun menos proclives al consumo de vitaminas. La mayoría de las mujeres embarazadas toman vitaminas antes del nacimiento de su bebé, a instancias de profesionales de la atención sanitaria, pero sólo empiezan a hacerlo al descubrir que están embarazadas, es decir, demasiado tarde en relación con la prevención de los defectos del tubo neural.

En los Estados Unidos se ha intentado aumentar el consumo de suplementos multivitamínicos por parte de la mujer mediante varias campañas, articuladas a actos

en los medios de comunicación; difusión de anuncios en la prensa, televisión y radio; distribución de comprimidos de ácido fólico; organización de programas escolares, y suministro de orientación y consejería. Algunos resultados iniciales de esas campañas indican que existe un mayor conocimiento sobre el ácido fólico entre las mujeres objetivo, pero su eficacia a la hora de reducir la aparición de defectos del tubo neural es algo que todavía queda por demostrar.

C. Enriquecimiento de alimentos

El enriquecimiento de alimentos es otra estrategia para aumentar los niveles de folato en la mujer, cuya ventaja principal radica en que permite alcanzar un amplio espectro de la población sin requerir un cambio de comportamiento. Ciertos estudios también han demostrado que el enriquecimiento de alimentos puede llegar a ser una forma más eficaz en función de los costos para aumentar los niveles de folatos que los cambios de régimen alimentario o la administración de suplementos [61].

Los productos alimenticios idóneos para su enriquecimiento con ácido fólico dependen de los hábitos alimentarios de la población, los aspectos logísticos del proceso de enriquecimiento y la relación química entre el ácido fólico y el producto que ha de enriquecerse. En 1996, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos seleccionó la harina de trigo, la harina de maíz, las pastas y el arroz como alimentos destinados a ser enriquecidos con ácido fólico a partir de enero de 1998. El nivel de enriquecimiento escogido fue de 140 microgramos/100 g de producto de granos de cereales. El informe reciente del IOM fija en 1.000 microgramos diarios (sin incluir el folato contenido en los alimentos) el *nivel máximo tolerable de ingesta* (es decir, el nivel más elevado de ingesta diaria de nutrientes susceptible de no entrañar ningún riesgo de efectos adversos sobre la salud para casi nadie) de ácido fólico en adultos. [29]. Con un nivel de enriquecimiento de 140 ug de ácido fólico por 100 g de cereal, son pocas (de haberlas) las personas susceptibles de consumir más que el *nivel máximo tolerable* fijado por el IOM.

En los Estados Unidos, con el nivel actual de enriquecimiento de los alimentos, se calcula que la mujer media consume diariamente unos 100 microgramos de ácido fólico a partir de productos de cereales enriquecidos. Ese nivel puede evitar algunos defectos del tubo neural, pero no todos los que se podrían prevenir con una ingesta suficiente de ácido fólico por parte de la madre. Por ello es necesario fomentar la administración de suplementos de ácido fólico y, en algunos casos, la modificación del régimen alimentario, para que todas las mujeres tengan niveles de folato adecuados. Una combinación de estrategias puede ser la mejor manera para alcanzar a los subgrupos de cualquier población.

D. Medición del impacto de las intervenciones

Para determinar si una estrategia de intervención es eficaz tal vez se deban medir tanto sus resultados intermedios como su resultado final en cuanto a salud. Los resultados intermedios capaces de aportar indicios sobre la eficacia de una estrategia específica

son los cambios habidos en los conocimientos y la actitud de la mujer en lo relativo al ácido fólico, y los cambios en cuanto a su consumo de alimentos ricos en folato o de vitaminas con ácido fólico. Los cambios de conocimientos y de actitud se pueden evaluar mediante encuestas. A su vez, tanto éstas como el registro diario de consumo de alimentos pueden medir los cambios registrados en el consumo de alimentos o de vitaminas.

El mejor método para determinar si las mujeres consumen más ácido fólico radica en medir los cambios en sus niveles de folato en la sangre. Se ha demostrado que esos niveles sanguíneos se relacionan con el consumo de ácido fólico, y también, al parecer, con los coeficientes de defectos del tubo neural [Daley]. El folato también se puede medir en suero, plasma y orina [29]. La medición de los folatos en los glóbulos rojos es el mejor indicador para evaluar el estado de folatos a largo plazo. Los folatos medidos en suero, plasma y orina sirven para evaluar sus niveles de ingesta recientes. Como el folato disponible para el feto es el sérico, los niveles correspondientes pueden ser buenos indicadores de la exposición fetal a los folatos durante los períodos críticos de la vida intrauterina (como el momento en que el tubo neural se cierra).

La medida evidente de la repercusión de un mayor consumo de ácido fólico es la reducción de las tasas de defectos del tubo neural. Sin embargo, para medir los cambios en dichos valores hay que disponer de un nivel que sirva de punto de comparación, y también debe existir un sistema de vigilancia que permita contar los casos que se produzcan con el tiempo. Para obtener un cálculo fiable de la incidencia de defectos del tubo neural en una población también se deben contar los casos diagnosticados prenatalmente y cuyo embarazo se interrumpe por propia decisión [62]. La posibilidad de contar los casos de defectos del tubo neural en forma fiable varía mucho, y tal vez no sea factible en zonas sin la infraestructura para ese tipo de vigilancia.

Independientemente de las estrategias que se usen para aumentar los niveles de folato en la mujer, es necesario vigilar y evaluar la intervención correspondiente para determinar su eficacia. La medición de los resultados intermedios (por ejemplo, percepción de la importancia del ácido fólico, o niveles de folato en sangre) se puede utilizar para comprobar el progreso que se vaya registrando.

V. SÍNTESIS

Hay indicios de que la administración de ácido fólico sintético disminuye las tasas de defectos del tubo neural, y que posiblemente también reduzca las tasas de otros defectos congénitos. Hay distintas estrategias de intervención a las que se puede recurrir para aumentar las concentraciones sanguíneas de folato en la mujer, para así reducir, en última instancia, las tasas de defectos del tubo neural. La elección de la estrategia dependerá de la población destinataria y de los recursos disponibles. La

vigilancia y la medición del efecto de una intervención constituyen un elemento importante de cualquier estrategia eficaz.

REFERENCIAS

- [1] KM Laurence. Hydrocephalus and Malformations of the Central Nervous System. In Jean W. Keeling (Ed). Fetal and Neonatal Pathology. Second edition. Springer-Verlag 1993, pp 541-570
- [2] Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH: Genetic Epidemiology in Medicine and Public Health, Chapter 10. Oxford University Press 1993, pp316-317
- [3] Milunsky A: Maternal Serum Screening for Neural Tube Defects. In Genetic Disorders and the Fetus, third edition. Johns Hopkins University Press 1992, pp507-511
- [4] Laurence KM: Genetics and Prevention of Neural Tube Defects and Uncomplicated Hydrocephalus. In: Emery AEH, Rimoin DI (eds) Principles and Practice of Medical Genetics, 2nd. Edition, Churchill Livingstone 1990, pp 323-346
- [5] Tolmie J: Neural Tube Defects and other congenital Malformations of the Central Nervous System. In: Emery AEH, Rimoin DI (Eds) Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd. Edition, Churchill Livingstone 1997, pp 2151
- [6] Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ: Periconceptional use of vitamins and the occurrence of neural tube defects. JAMA 1988;260:3141-3145
- [7] Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR;1992;41(no.RR-14):1-7
- [8] Centers for Disease Control and Prevention: Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects. MMWR;1991;40:513-516
- [9] Hibbard BM: The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anemia, abruption and abortion. J Obstet Gynecol Br Commonw 1964;71:529
- [10] Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ: Vitamin deficiencies and neural-tube defects. Arch Dis Child 1976;51:944
- [11] Laurence KM: The effect of early surgery for spina bifida cystica on survival and quality of life. Lancet 1974 ; I:301-304
- [12] Laurence KW: prenatal detection and prevention of neural tube defects in South Wales. J Soc Health 1986; 106:153-160

- [13] Lawrence KW: The declining incidence of neural tube defects in the UK. *Z Kinderchir* 1989;41:51
- [14] Lawrence KW, Tew BJ: The natural history of spina bifida cystica and cranium bifidum cysticum: the central nervous system malformations in South Wales Part IV. *Arch Dis Child* 1971;467:127-138
- [15] Milunsky A, Alpert E. Results and benefits of maternal serum alpha-fetoprotein Screening program. *JAMA* 1984;252:1438.
- [16] Brock DJH, Bolton AE, Monaghan JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1973;2:923.
- [17] Holmes LB, Driscoll S, Atkins L: Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N Engl J Med* 1976;294:365-369
- [18] Khoury MJ, Erickson JD, James LM: Etiologic heterogeneity of neural tube defects: Clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982a;115:538-548.
- [19] Bower C, Stanley FJ: Dietary folate as a risk factor for neural tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989;150:613-619.
- [20] Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, et al.: The absence of relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects. *N Eng J Med* 1989;321:430-435.
- [21] Milunsky A, Jick H, Jik SS, et al.: Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989;262:2847-2852.
- [22] Vergel RG, Sanchez LR, Heredero BL, et al.: Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenat Diagn* 1990;10:1027-1031.
- [23] Werler, Shapiro S, Mitchell AA: Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrence neural tube defects. *JAMA* 1993;269:1257-1261.
- [24] Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, et al.: Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects in California. *Epidemiology* 1995;6:219-226.
- [25] MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-137.

- [26] Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Eng J Med* 1992;327:1832-1835.
- [27] Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA: Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996;275:1089-1092.
- [28] Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM: Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996;347:657-659.
- [29] Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. National Academy Press, Washington, D.C., 1998; 8-26/36.
- [30] Food and Drug Administration: Food Standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal Register* 1996;8781-8797.
- [31] Centers for Disease Control and Prevention: Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age – United States. *MMWR*;1997;46:721-23.
- [32] Congenital Malformations Worldwide: A report from The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems . International Centre for Birth Defects, Italy. 1997.
- [33] Hook EB, Czeizel AE: can teratogenesis explain the protective effect of folic acid supplements on birth defects? *Lancet* 1997;350:513-515.
- [34] Centers for Disease Control and Prevention: Use of folic acid-containing supplements among women of childbearing age-United States. *MWR*;1998;47:131-134
- [35] National Birth Defect Prevention Network. Congenital Malformations Surveillance Report. *Teratology* 1997; 56(1/2):116 – 175
- [36] International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (1991): “Congenital malformations Worldwide: A Report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems.” Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- [37] Olney R, Mulinare J. Epidemiology of Neural Tube Defects, in press
- [38] *Clinical Genetics Handbook* pg. 63
- [39] Elwood JM, Little J, Elwood JH (1992): “Epidemiology and Control of Neural

Tube Defects.” New York: Oxford University Press.

[40] Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of spina bifida at birth United States, 1983-1990: a comparison of two surveillance systems. *MMWR* 1998;45 (No. SS-2):15-26.

[41] Baird PA. Neural tube defects in the Sikhs. *Am J Med Genet* 1983;16:49-56.

[42] Elwood JH. Major central nervous system malformations notified in Northern Ireland 1964-1968. *Dev Med Child Neurol* 1972;14:731-9.

[43] Isaza C, Martina D, Estupiñan J, Starck C, Rey H: Prevalencia de malformaciones congénitas diagnosticadas en las primeras 24 horas. *Colombia Medica* vol 1989;20 (4)

[44] Mckusick VA. *Mendelian Inheritance in Man* 11th Edition. Johns Hopkins Press, 1994.

[45] Sever LE. Epidemiological aspects of neural tube defects. In: Crandall BF and Brazier MAB (eds): “Prevention of Neural Tube Defects.” London: Academic Press, 1978, pp 75-89.

[46] Bound JP, Harvey PW, Francis BJ, Awwad F, Gatrell AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control study. *Arch Dis Child* 1997;76:107-112.

[47] Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, Cocian T. Maternal flu, fever, and the risk of neural tube defects: a population-based case-control study. *Am J Epidem* 1994;140(3): 244-255.

[48] Milunsky A, Ulcickas M, Rothman, et al. Maternal heat exposure and neural tube defects. *JAMA* 1992;268;882-5.

[49] Blatter BM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Mullaart RA, Gabreels FJM. Spina bifida and parental occupation. *Epidemiol* 1996; 7(2):188-193.

[50] Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect – affected pregnancies among obese women. *JAMA* 1996;275(14):1093-1096.

[51] Medical Research Council Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-137.

[52] Wills L, Mehta MM. Studies in “pernicious anemia” of pregnancy. Part I. Preliminary report. *Ind J Med Res* 1930;17:777-792.

- [53] Herbert VD, Colamn N, Folic Acid and vitamin B₁₂. In Shils ME, Young VR (eds): "Modern Nutrition in Health and Disease." 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, p 388-416.
- [54] Locksmith GJ, Duff P. Preventing neural tube defects: The importance of periconceptual folic acid supplements. *Obstetr & Gynecol* 1998;91(6):1027-1034.
- [55] Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM: Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptually. *Lancet* 1995;346:393-396.
- [56] Tolarova M, Harris J: Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptual supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology* 1995;51:71-18.
- [57] Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA: Case-control study of periconceptual folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol* 1996;143:1229-1234.
- [58] Yang Q, Khoury MJ, Olney RS, Mulinare J: Does periconceptual multivitamine use reduce the risk for limb deficiency in offspring? *Epidemiology* 1997;8:157-161.
- [59] Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Ericson JD: Periconceptual multivitamin use and the occurrence conotruncal heart defects: results from a population based case-control study. *Pediatrics* 1996;98:911-917.
- [60] Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS: Periconceptual multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995;6:205-207.
- [61] Romano PS, Waitzman NJ, Scheffler RM, Pi RD. Folic acid fortification of grain: an economic analysis. *Am J Public Health* 1995;85:667-676.
- [62] Cragan JD, Roberts HE, Edmonds LD et al. Surveillance for anencephaly and spina bifida and the impact of prenatal diagnosis- united States, 1985-1994. *MMWR CDC Surveill Summ* 1995;44: No. SS-4.
- [63] Eassien FB, Wannenberg SL. Methionine but not folinic acid or vitamine B12 alters the frequency of neural tube defects in Axd mutant mice. *J Nutr* 1993;123:27-34.
- [64] Coelho CND, Klein NW: Methionine and neural tube closure in cultured rat embryos: Morphological and biochemical analyses. *Teratology* 1990;42:437-451.

- [65] Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: Effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:15227-32.
- [66] Kirke PN, Mills JL, Whitehead AS, Molloy A, Scout JM. Methyl-entetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. *Lancet* 1996;348:1037-1038.
- [67] Kang SS, Wong PWK, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991;48:536-545.
- [68] Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, et al.: Thermolabile variant of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: Implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997;349:1591-1593.
- [69] Kang SS, Zhou J, Wonk PKW, Kowalisyn J, Strokosch G: Intermediate hyperhomocystinemia: A thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43:414-421.
- [70] Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, Kirke PN, Burke H, Molloy AM, et al.: A genetic defect in 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *Q J Med* 1995;88:763-766.
- [71] Van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RPM, Frosst P, Trijbels FJM, Eskes TKAB, Van der Heuvel LP, et al.: Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346:1070-1071.
- [72] Ou CY, Stevenson RE, Brown VK, Schwartz CE, Allen WP, Khoury MJ, et al.: 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996;63:610-614.
- [73] Toriello HV, Higgins JV: Occurrence of neural-tube defects among first-, second and third degree relatives of probands: Results of a United States study. *Am J Med Genet* 1983;15:601.
- [74] Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, et al.: Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980;1:339-40.

